

原著

NICU におけるノロウイルスの pseudo-outbreak
—新生児便検体におけるノロウイルス迅速診断キットの高頻度の偽陽性—高橋伸方¹⁾ 和田智顕¹⁾ 池田政憲¹⁾

要旨 ノロウイルス胃腸炎は迅速な院内感染対策を要することもあり、迅速診断キットが普及しつつある。当院 NICU で迅速診断（クイックナビ™-ノロ）陽性患者が続発し outbreak として対応したが、RT-PCR 法などで陰性と判明し、迅速診断の偽陽性と考えられた事例を認めた。同キットは新生児の糞便を用いた場合、特異度が低下する可能性がある。診断においては RT-PCR 法など他の方法も考慮し、慎重に行われる必要がある。

I. 背景

ノロウイルスは感染性胃腸炎の原因ウイルスとして知られ、しばしば院内感染としても問題となる。院内感染の拡大・防止のためには、発生初期時の迅速な診断が求められるため、診断検査が従来の RT-PCR (reverse transcription polymerase chain reaction) 法から、イムノクロマト法を原理としたノロウイルスの迅速診断キットへと変化しつつある¹⁾。NICU においても、易感染者である患児に面会者や医療従事者から感染する可能性があり、実際に流行の報告も認められる²⁾ことから、早期治療・院内感染対策のための迅速診断は重要である。今回、当院 NICU でノロウイルス迅速診断キット（クイックナビ™-ノロ、デンカ生研株式会社、イムノクロマト法、2008 年 12 月発売）において陽性患者が続発し outbreak として対応したが、RT-PCR 法では陰性と判明し迅速診断の偽陽性であったと考えられ、pseudo-outbreak で

あった事例を報告する。

II. 経過

今回の経過を表に示す。2009 年 6 月、当院 NICU 入院中の児（患者 1、在胎 35 週 6 日、出生体重 2,008 g、日齢 21）に水様便を認めたため、ロタウイルスおよびノロウイルス迅速診断キットによる検査を施行した結果、ノロウイルスのみが陽性であった。約 2 週間前にも同様に当院 NICU 内でノロウイルス迅速診断陽性者を 1 名認め、隔離していた経緯もあり、当時 NICU 入院中の児全員に対しスクリーニング目的で迅速診断を施行した。同日に検査可能であった 5 人（患者 2, 3, 4, 5, 6）は全員陰性であったが、翌日 2 名（患者 7, 8）検査し、2 名とも陽性であった。ノロウイルスの感染拡大の可能性を考え陽性者を別室へと隔離した。4 日目にはさらに 2 名（患者 4, 11）、5 日目に 2 名（患者 10, 12）、6 日目に 3 名（患者 5, 13, 14）が陽性となり、別室へ隔離した。一時、定床

Key words : ノロウイルス, 迅速診断キット, 偽陽性, outbreak, 新生児

1) 福山医療センター

[〒720-8520 福山市沖野上町 4-14-17]

表 患者とその経過

患者	性別	在胎週数	出生体重 (g)	1日目日齢	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目	8日目	9日目	10日目	11日目	12日目
1	男	35週6日	2,008	21	水様便, +		便性 改善	退院								
2	女	37週6日	2,170	11	-		退院									
3	男	35週6日	2,374	18	-			退院								
4	男	31週0日	1,670	19	-			+					+【-】		-	
5	女	29週5日	1,424	58	-			-		+			-		-	-【-】
6	男	37週0日	2,692	136	-			-		-			-		-	-【-】
7	女	36週2日	2,086	6			+						-		+【-】	
8	女	37週0日	2,700	7			+						+【-】			
9	男	40週0日	3,368	2	入院		-						退院			
10	男	39週0日	2,306	1	入院				+				-			-
11	女	38週1日	2,294			出生		+					-		+【-】	
12	女	37週0日	2,440					出生	+	+			+【-】			
13	女	37週0日	2,912					出生	-	+			+【-】			
14	女	40週1日	2,570						出生, -	+			+【-】			

+は迅速診断陽性, -は陰性 【-】は RT-PCR 法陰性

13床のNICU内で迅速診断が陰性であった者は生後4カ月の男児(患者6)のみ(迅速診断6回すべて陰性)という状況であった。感染対策を見直し強化したのは無論であるが、発端となった患者の水様便は数日で自然に改善し他の児には消化器症状を認めなかったこと、全員の検便所見に異常を認めなかったこと、閉鎖型保育器より外に出ていない児(患者10, 12, 13)でさえ日齢1~5に陽性となったこと、当時当院周辺においてノロウイルスの流行はなくNICUスタッフ・面会家族

にも消化器症状を認めなかったことより、迅速診断の結果を疑問視した。そこで8, 9日目に迅速診断の結果で陽性を示した同一便検体よりRT-PCR法を施行した結果、施行した7検体(患者4, 7, 8, 11, 12, 13, 14)ですべて陰性であった。後日、迅速診断陽性、RT-PCR法陰性の3検体(患者7, 8, 12)にreal-time PCR法を施行し、すべて陰性を確認した。

結果として、14人中10人、延べ40検体中18検体において認められた迅速診断キットの陽性は

偽陽性である可能性が考えられた。

III. 考 察

本迅速診断キットは2008年12月に発売されて以来、国内の臨床現場で広く利用されている。精度については添付文書によると、成人のデータでは陽性一致率81.6% (80/98)、陰性一致率96.9% (95/98)、全体一致率89.3% (175/196)であった。また製造販売元によると、小児(年齢の情報なし)のデータでは、陽性一致率81.6% (80/98)、陰性一致率95.7% (66/69)、全体一致率87.4% (146/167)であった。これより、本製品の小児における感度、特異度は成人とほぼ同等と考えられる。しかし新生児の糞便検体による検討はこれまでなく、本事例で認められた特異度の低下は新生児特有の現象である可能性がある。

これまで海外においてはNICUにおけるノロウイルス迅速診断キットの偽陽性の報告がなされている。Weichersらは、EIA (enzyme immunoassay) 法によるノロウイルス迅速診断において、NICUに入院中の43人中22人で陽性を認めたが、陽性検体のうち11検体でRT-PCRを行った結果、すべて陰性であったと報告している³⁾。Köhlerらは、ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) 法によるノロウイルス迅速診断でNICUに入院中の37人中25人に陽性を認めたが、そのうち13検体でRT-PCRを行った結果、すべて陰性であったと報告している⁴⁾。今回当院が使用した迅速診断キットはイムノクロマト法であり、本方法による偽陽性の報告は海外でもまだみられていない。しかし、いずれの方法も抗原抗体反応を利用するという点で原理は類似している。よって、これらの偽陽性の原因は共通したものである可能性がある。

偽陽性の原因の一つとして浣腸便が報告されており、製造販売元からの注意が喚起されている。

よって、今回の検体に関しては浣腸便は用いていない。ただし、NICUでは定期的な浣腸を必要としていた児も存在し、十数時間前に施行した浣腸により影響を受けた可能性は否定できない。しかし、患者12, 13に関しては浣腸を行っていないにもかかわらず迅速検査で陽性が確認されたため、浣腸のみが原因とは考えにくい。偽陽性の原因は、胎便などの新生児の便に含まれる何らかの特有の物質による交叉反応である可能性が高い。さらに今回のデータからは、この偽陽性の現象は、出生時あるいは出生後まもなくより始まり、生後数日～数週間まで持続し、早産児ではその期間が延長する傾向にあることが示唆される。

IV. 結 論

ノロウイルス迅速診断キット(クイックナビTM-ノロ)は、新生児の糞便を検体として用いた場合、特異度が低下する可能性があることを考慮し、新生児のノロウイルス感染症の診断にあたっては、症状、理学所見に加え、RT-PCR法、酵素抗体法(ELISA)、real-time PCR法など別の検査方法も検討したうえでの慎重な判断が必要である。

文 献

- 1) 田中智之, 他: ノロウイルス迅速検査法. 診断と治療 97 (9): 1728-1731, 2009
- 2) 樋上敦紀, 他: 当院NICUにおけるノロウイルス感染. 日本未熟児新生児学会雑誌 21 (3): 217 (565), 2009
- 3) Weichers C, et al: Apparently non-specific results found using a norovirus antigen immunoassay for fecal specimens from neonates. J Perinatol 28: 79-81, 2008
- 4) Köhler H, et al: Norovirus pseudo-outbreak in a neonatal intensive care unit. J Pediatr Gastroenterol Nutr 46: 471-472, 2008

Norovirus pseudo-outbreak in neonatal intensive care unit~The high false positive rate of rapid immunochromatography testing for norovirus from neonatal stool~

Nobumasa TAKAHASHI, Tomoaki WADA, Masanori IKEDA

Department of Pediatrics, Fukuyama Medical Center

Norovirus is one of the causes of viral enterocolitis and also of nosocomial infections. A rapid detection test was recently released which uses immunochromatography (QuickNavi™-Norovirus). It is increasingly used as a diagnostic method. For early treatment and prevention from nosocomial infection, it is important to diagnose norovirus infection rapidly in neonates as well as in adults and children. But it is unknown whether or not the rapid detection test is useful for neonates. We report a high rate of false-positive readings by rapid detection test from neonatal stool. Ten of 14 neonates (18 of 40 samples) were found to be positive for norovirus by rapid detection test in our NICU. But all seven samples which were found to be positive by rapid detection test were found to be negative by reverse transcription polymerase chain reaction. The reason for the high rate of false positives is unknown. We speculate that some factors of neonatal stool cause a non-specific reaction in immunochromatography assays. The non-specific reaction continues for some weeks after birth. The reaction continues longer in preterm infants than in full term infants. We recommend studies of the reason for the high rate of false positives and improvement of the rapid detection test. At the present stage, we should use immunochromatography assays very carefully to diagnose neonatal norovirus infection.

(受付：2009年12月17日，受理：2010年6月3日)

* * *